

0- 779826

На правах рукописи

*Тор*

**ТАГАШЕВА РОЗА ГЕННАДЬЕВНА**

**ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА С ПРОСТРАНСТВЕННО  
ЗАТРУДНЕННЫМИ ФЕНОЛЬНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ:  
СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА**

02.00.03 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук**

Казань - 2009

Работа выполнена на кафедре технологии основного органического и нефтехимического синтеза Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Казанский государственный технологический университет".

**Научный руководитель:** доктор химических наук, профессор  
Бухаров Сергей Владимирович

**Официальные оппоненты:** доктор химических наук, профессор  
Никитина Лилия Евгеньевна,  
кандидат химических наук, доцент  
Соловьева Светлана Евгеньевна

**Ведущая организация:** ГОУ ВПО «Казанский государственный университет имени В.И. Ульянова-Ленина»

Защита состоится 23 декабря 2009 года в 16 часов на заседании диссертационного совета Д 212.080.07 при Казанском государственном технологическом университете по адресу: 420015, Казань, ул. К.Маркса, 68, А-330.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Казанского государственного технологического университета.

Электронный вариант автореферата размещен на сайте Казанского государственного технологического университета: <http://www.kstu.ru/>

Автореферат разослан «21» ноября 2009 г.

НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА КГУ



0000621159

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
кандидат химических наук,  
доцент

Захаров В.М.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Одним из актуальных направлений в химии стабилизаторов полимерных материалов является создание полифункциональных антиоксидантов или «гибридных молекул», способных к проявлению эффекта «внутримолекулярного» синергизма. Нахождение разных функциональных групп в непосредственной близости друг к другу существенно повышает вероятность дезактивации активных частиц, участвующих в процессах старения полимеров.

Пространственно затрудненные фенолы являются высокоэффективными ингибиторами свободно-радикальных процессов, что позволяет их использовать в качестве антиоксидантов различных полимерных материалов, жиров и масел предохраняющих их от окислительной и термической деструкции. Кроме того, пространственно затрудненные фенолы применяются как корректоры окислительных патологий в живых биологических системах. Они являются компонентами ряда лекарственных препаратов, применяемых при лечении различных вирусных заболеваний; псориаза, сахарного диабета.

Производные индола и изатина также проявляют антиоксидантные свойства в полимерных материалах и смазочных маслах. При этом некоторые из них являются лекарственными препаратами и биологически активными соединениями, в частности, противовирусное лекарство – N-метил-β-тиосемикарбазон изатина.

«Гибридные структуры» на основе пространственно затрудненных фенолов и производных индола в литературе практически не описаны. Поэтому синтез и исследование свойств пространственно затрудненных фенольных производных индола является **актуальной** задачей, имеющей как теоретический, так и прикладной характер.

**Цель диссертационной работы** заключалась в синтезе производных индола, триптофана, изатина, содержащих пространственно затрудненные фенольные фрагменты, а также в исследовании антиокислительной и биологической активности полученных соединений.

---

В руководстве работой принимала участие к.х.н. Нугуманова Г.Н.

**Научная новизна работы.** В работе предложен новый способ получения 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилацетата ацилированием 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилдиметиламина кетеном, а также показана возможность использования кетена как ацилирующего агента в синтезе пространственно затрудненного фенольного стабилизатора - 2,4,6-трис(3',5'-ди-трет-бутил-4'-гидроксibenзил)мезитилена (Агидола-40).

Впервые синтезированы производные индола, триптофана и изатина, содержащие 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзильные фрагменты. Изучена возможность получения указанных соединений при различных способах активации бензилирующего агента – 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилацетата. Установлено, что бензилирование индола протекает лишь при ионизации 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилацетата по механизму алкильного расщепления в простейших спиртах. Бензилирование триптофана протекает в ходе кислотной диссоциации 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилацетата в диполярных апротонных растворителях (ДМСО, ДМФА). Для бензилирования изатина можно применять все известные способы активации 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилацетата.

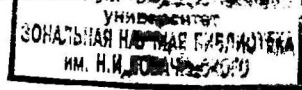
Впервые получены основания Шиффа (тиосемикарбазон, фенилгидразон, ацилгидразоны) на основе изатина, содержащего 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзильный фрагмент. Синтезированы комплексы тиосемикарбазона бензилированного изатина с Co(II) и Cu(II).

**Практическая значимость работы.** Разработаны методы бензилирования индола, триптофана, изатина с использованием 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилацетата.

Показана высокая активность пространственно затрудненных фенольных производных индола как стабилизаторов при термоокислительной деструкции галоидированных бутилкаучуков.

Компьютерный биопрогноз с использованием программы PASS обнаружил высокую вероятность проявления следующих видов активности у синтезированных соединений: антивирусная, антитуберкулезная, противоопухолевая. Для некоторых производных индола с пространственно затрудненными фенольными фрагментами обнаружена бактериостатическая и антимикотическая активности.

**Апробация работы.** Основные результаты диссертационной работы докладывались на заседаниях следующих конференций:





научные сессии КГТУ (Казань 2007, 2008), научная конференция «Современные проблемы химии и защиты окружающей среды» (Чебоксары, 2007), X Молодежная конференция по органической химии (Уфа, 2007), XII Международная научно-техническая конференция «Наукоемкие химические технологии – 2008» (Волгоград, ВолгГТУ, 2008), 12-ая Международная конференция молодых ученых, студентов и аспирантов «Синтез, исследование свойств, модификация и переработка высокомолекулярных соединений – IV кирпичниковские чтения» (Казань, КГТУ, 2008).

**Публикации.** По теме диссертационной работы опубликовано 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, а также 6 тезисов докладов в материалах различных конференций.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на 144 страницах, содержит 11 таблиц, 22 рисунка. Состоит из введения, 3 глав, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 110 ссылок на отечественные и зарубежные работы. В литературном обзоре рассмотрены методы введения пространственно затрудненных фенольных фрагментов в молекулы органических соединений с использованием 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилацетата; азометины и гетероциклы, содержащие пространственно затрудненные фенольные фрагменты. Во второй главе приведены результаты собственного исследования по синтезу и структуре производных индола со стерически затрудненными фенольными фрагментами. Приведены результаты исследования антиокислительной и биологической активности синтезированных соединений. Третья глава включает описание проведенных экспериментов.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Одним из приемов синтеза различных соединений с пространственно затрудненными фенольными фрагментами является введение этих фрагментов в реакции соединений с 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзильными производными **1a-e**. В подавляющем большинстве случаев применение этих производных основано на их способности выступать в качестве предшественников бензильного карбокатиона **A** и 2,6-ди-трет-бутилметилбенхинона **2** (Схема 1).



### Ацетилирование 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилдиметиламина кетеном

Ввиду того, что в настоящее время 70-80% уксусного ангидрида в промышленности получают по реакции кетена с уксусной кислотой, нами была изучена возможность ацетилирования основания Манниха **1г** непосредственно кетеном.

Хроматографический анализ продуктов ацетилирования амина **1г** кетеном в среде водного ацетона показал, что содержание бензилацетата **1е** в них достигает 80-85%. Зафиксировано также наличие 1,2-бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)этана **3** и ряда других продуктов. Превращения, протекающие в системе: амин **1г**, кетен, водный ацетон, могут быть представлены схемой 2.

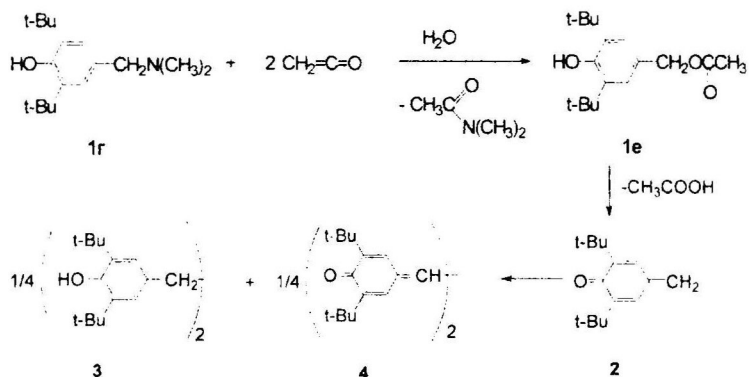


Схема 2

Для предотвращения распада бензилацетата **1e** в присутствии амина **1r** дальнейшие опыты проводились в среде уксусной и муравьиной кислот. При 5 часовом барбатировании кетена в раствор амина **1r** в уксусной кислоте при комнатной температуре из реакционной смеси с 90%-ным выходом выделен продукт, содержащий по данным спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  78% бензилацетата **1e** и 22% дифенилэтана **3**. Сигналы бензилацетата **1e** в спектре ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.46 с (18H,  $\text{CMe}_3$ ), 2.10 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.03 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.29 с (1H, OH), 7.19 с (2H, ArH). Сигналы дифенилэтана **3** в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.46 с (36H,  $\text{CMe}_3$ ); 2.72 с (4H,  $\text{CH}_2$ ); 5.29 с (2H, OH), 7.19 с (4H, ArH). Таким образом, в среде уксусной кислоты все же имеет место разложение бензилацетата **1e** под действием свободного амина **2**.

В более сильной муравьиной кислоте содержание свободной формы амина **1r** минимально, что приводит, с одной стороны к существенному замедлению процесса ацетилирования амина **1r**, а с другой стороны – к отсутствию в реакционной смеси продуктов щелочного разложения бензилацетата **1e**.

При 15 часовом барбатировании кетена в раствор амина **1r** в муравьиной кислоте при комнатной температуре образуется смесь, содержащая по данным спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  69% 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилформата **5** и 31% бензилацетата **1e**. Сигналы бензилацетата **1e** и бензилформата **5** в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.48 с [18H,  $\text{CMe}_3$ , (**1e**)]; 1.48 с [18H,  $\text{CMe}_3$ , (**5**)]; 2.10 с [3H,  $\text{CH}_3$ , (**1e**)]; 5.05 с [2H,  $\text{CH}_2$ , (**1e**)]; 5.15 с [2H,  $\text{CH}_2$ , (**5**)]; 5.32 с [1H, OH, (**1e**)]; 5.35 с [1H, OH, (**5**)]; 7.32 с [2H, ArH, (**1e**)]; 7.32 с [2H, ArH, (**5**)]; 8.20 с [1H,  $\text{HC}=\text{O}$ , (**5**)]. Полученная смесь без разделения может быть

использована в качестве бензилирующего агента в синтезе фенольных стабилизаторов.

Нами осуществлен синтез известного фенольного стабилизатора 2,4,6-трис(3',5'-ди-трет-бутил-4'-гидроксibenзил)мезитилена (Агидола-40) **6** в системе: основание Манниха **1г**, кетен, мезитилен в среде муравьиной кислоты без выделения бензилирующего агента (схема 3):

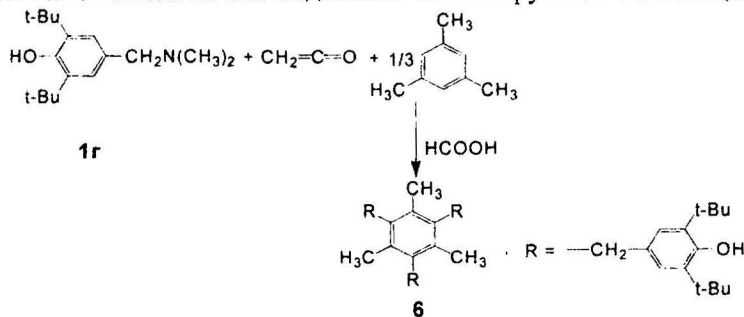


Схема 3

При 6 часовом барбатиrowании кетена в раствор амина **2** и мезитилена в муравьиной кислоте при 45-50°C из раствора с 40%-ным выходом выделен осадок трисфенола **6**. Сигналы фенола **6** в спектре ЯМР<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.35 с [54H, CMe<sub>3</sub>]; 2.29 с [9H, CH<sub>3</sub>]; 4.06 с [6H, CH<sub>2</sub>]; 5.00 с [3H, OH]; 6.96 с [6H, ArH]. Фильтрат по данным спектроскопии ЯМР<sup>1</sup>H содержит бензилацетат **1е** и бензилформиат **5** в соотношении 23.8 и 74.2 % и может быть использован в повторной реакции для увеличения выхода трисфенола **6**.

Таким образом, нами показана возможность реакции ацилирования амина **1г** кетеном как с целью получения бензилирующих агентов, таких как бензилацетат **1е** и бензилформиат **6**, так и в синтезе пространственно-затрудненных фенольных стабилизаторов, например, Агидола-40.

### **Синтез 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзильных производных индола, триптофана, изатина**

В литературе описаны методы активации бензилацетата **1е** в реакциях со слабыми нуклеофилами. Они основаны на кислотной диссоциации бензилацетата **1е** под действием оснований или в растворах диполярных апротонных растворителей (ДМФА, ДМСО) с последующим образованием высокореакционноспособного метиленихинона **2** в растворах простейших спиртов (метанол, этанол) и

муравьиной кислоты имеет место ионизация бензилацетата **1e** по механизму алкильного расщепления с образованием метиленхинона **2** и бензильного карбокатиона **A** (схема 4).

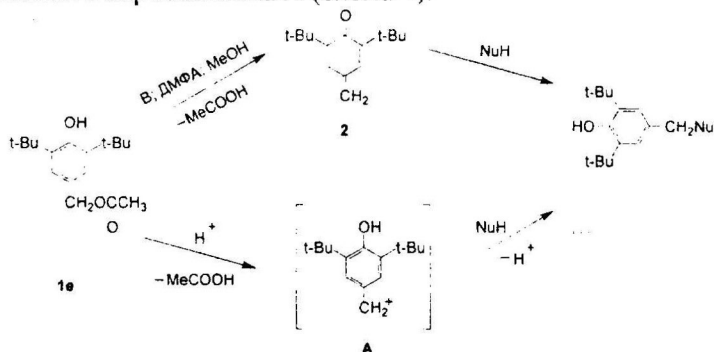


Схема 4

Мы установили, что склонность индола к полимеризационным процессам в кислой среде препятствует получению продукта его взаимодействия с бензилацетатом **1e** через бензильный карбокатион (**A**). Также не увенчались успехом все попытки получить продукт конденсации индола с бензилацетатом **1e** в присутствии оснований и в растворах диполярных апротонных растворителей. По-видимому, вследствие низкой основности ( $\text{pK}_a \sim 2.4$ ) и, следовательно, нуклеофильности, индол обладает малой реакционной способностью по отношению к метиленхинону **2**. При указанных способах генерирования метиленхинона **2** из бензилацетата **1e** основными компонентами получаемой реакционной смеси являются продукты побочных превращений метиленхинона **2** – соединения **3** и **4** (схема 1).

В растворах простейших спиртов бензилацетат **1e** находится в равновесии с метиленхиноном **2**, содержание которого в этом случае можно регулировать изменением концентрации и температуры раствора. Действительно, при перемешивании в течение 24 часов при температуре  $50^\circ\text{C}$  0,025 молярного раствора бензилацетата **1e** и индола (в соотношении 3 моль:1 моль, соответственно) в метаноле, из реакционной смеси дробной кристаллизацией с 15% выходом по индолу был выделен 4-[3,3-бис-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензил)-3Н-индол-2-илметилен]-2,6-ди-*трет*-бутил-циклогекса-2,5-диенон **7**, а также 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метоксиметилфенол **8** с 20% выходом по бензилацетату **1e**. Смолистый остаток по данным спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  содержит эфир **8**, следы индола и продукта **7**, а также неидентифицированные продукты.

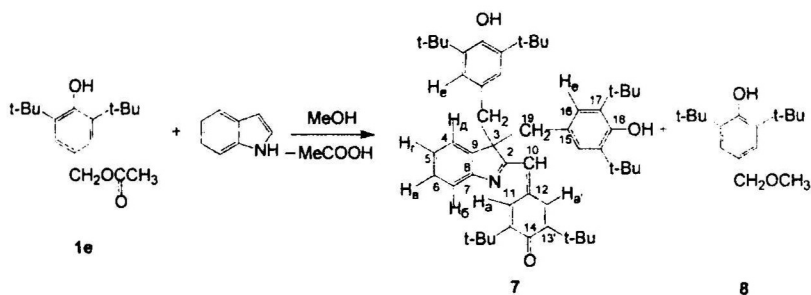


Схема 5

Состав и строение соединения **7** доказаны методами одно- и двумерной спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  и ИК-спектроскопии. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  проводилось с учетом данных 2 D спектров HMBC и HSQC растворов соединения **7** в  $\text{CDCl}_3$ ,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ,  $\text{C}_6\text{D}_6$ . На положение метиленихионидного фрагмента во втором (у C2-атома), а не в третьем (у C3-атома) положении пятичленного гетероцикла соединения **7** указывает эквивалентность двух метиленовых групп  $\text{ArCH}_2$ -фрагментов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  [одна АВ-система] и  $^{13}\text{C}$  [синглет, 43.2 м.д.] и отсутствие кросс-пиков  $\text{H}_{\text{метиловый}} \leftrightarrow \text{C19}$  и  $\text{H}_{\text{метиленовые}} \leftrightarrow \text{C10}$ , а также отсутствие кросс-пиков  $\text{H}_{\text{a,a'}} \leftrightarrow \text{C3}$  при наличии кросс-пиков  $\text{H}_e \leftrightarrow \text{C3}$  в 2 D спектрах HMBC. Молекулярная и кристаллическая структура полученного продукта **7** установлена также методом рентгеноструктурного анализа. На рис. 1 показана геометрия молекулы соединения **7** в кристалле.

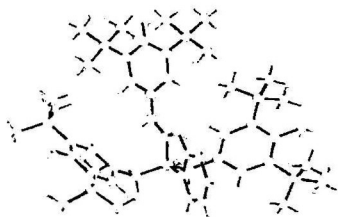


Рис. 1. Геометрия молекулы соединения **7** в кристалле.

Таким образом, в метаноле происходит исчерпывающее бензилирование индола, сопровождающееся окислением одного из пространственно затрудненных фенольных фрагментов.

Триптофан реагирует с бензилацетатом **1e** в растворе ДМСО в мягких условиях с образованием продуктов присоединения по первичной amino-группе.

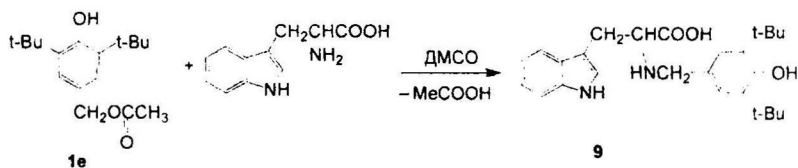
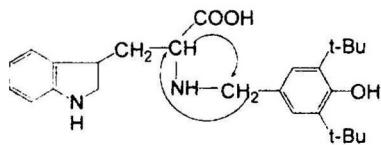


Схема 6

Строение соединения **9** доказано методами одно- и двумерной спектроскопии ЯМР<sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C. Наличие в 2D спектре НМВС кросс-пиков между сигналами метиленовых протонов Ar-CH<sub>2</sub>-групп и метиновым углеродом и, соответственно, между метиновым протоном и



метиновым углеродом Ar-CH<sub>2</sub>-группы однозначно указывает на положение пространственно затрудненного фенольного фрагмента в молекуле **9**.

Реакция изитина **11** с бензилацетатом **1e** протекает с образованием соединения **12**. В этом случае активацию бензилацетата **1e** можно проводить как диполярными апротонными растворителями (ДМСО, ДМФА), так и кислотными агентами, в частности, муравьиной кислотой.

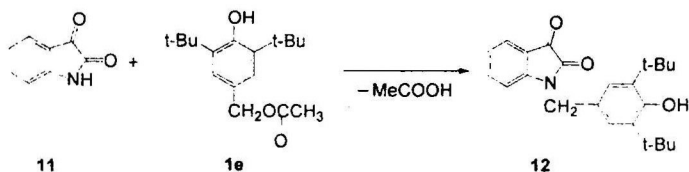


Схема 7

Поскольку нуклеофильные свойства аминогруппы в изитине **11** еще менее выражены, чем в индоле, можно предположить, что его реакция с метиленхиноном **2** в растворе ДМФА начинается с протонирования карбонильной группы метиленхинона **2** кислым NH-протоном.

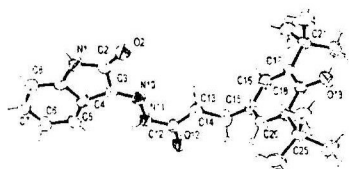
### **Синтез и строение оснований Шиффа на основе бензилированного изитина**

Замещенный изитин **12** является удобным промежуточным продуктом для получения соответствующих гидразонов и тиосемикарбазонов, представляющих интерес в плане изучения их

физиологической активности, а также в качестве полифункциональных стабилизаторов.

В связи с этим нами были получены основания Шиффа **13-21** (схема 8). Азометины **13-21** получены кипячением спиртовых растворов эквимолекулярных количеств исходных компонентов в течение 4-6 часов. Для получений соединений **16-19** и **21** необходимо использование кислотного катализатора (уксусной кислоты). Азометины образуются с выходами 60-90%. Строение продуктов доказано методами одно- и двумерной спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ .

Для ацилгидразонов, согласно литературным данным, характерны *cis/trans*-изомерия амидной группы, геометрическая изомерия (*E/Z*) при двойной связи  $\text{C}=\text{N}$  и заторможенное вращение вокруг  $\text{N}-\text{N}$  связи. В последнем случае обычно реализуется  $E_{\text{N}-\text{N}}$  конфигурация. Ацилгидразон **15** кристаллизуется в виде двух форм **15a** и **15b**, имеющих одинаковый элементный состав, но различающихся растворимостью, температурой плавления и величинами  $R_f$ .



**Рис.2.** Геометрия молекулы соединения **15a** в кристалле.

По данным PCA (рис. 2) соединение **15a** представляет собой *cis*<sub>N-C(O)</sub>, *E*<sub>C=N</sub> -изомер и имеет *E*-конфигурацию относительно  $\text{N}-\text{N}$  связи. Соединение **15b**, по-нашему мнению, является *Z*-изомером относительно связи  $\text{C}=\text{N}$ .

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  индивидуальных изомеров ацилгидразонов **15** и **16** присутствуют сигналы как *cis*<sub>N-C(O)</sub>, так и *trans*<sub>N-C(O)</sub> форм этих соединений.

Ацилгидразоны **17**, **17'**, **18**, **19** также получены в виде смеси  $Z_{\text{C}=\text{N}}$  и  $E_{\text{C}=\text{N}}$  изомеров. Кипячение в этаноле смеси изомеров соединений **15-19** приводит к изомеризации  $E_{\text{C}=\text{N}}$  изомеров в  $Z_{\text{C}=\text{N}}$  изомеры.

Бис-ацилгидразоны **20** и **21** получены в виде смеси изомеров, имеющих  $E_{\text{C}=\text{N}}$  или  $Z_{\text{C}=\text{N}}$  конфигурацию гидразонных фрагментов в различных сочетаниях.



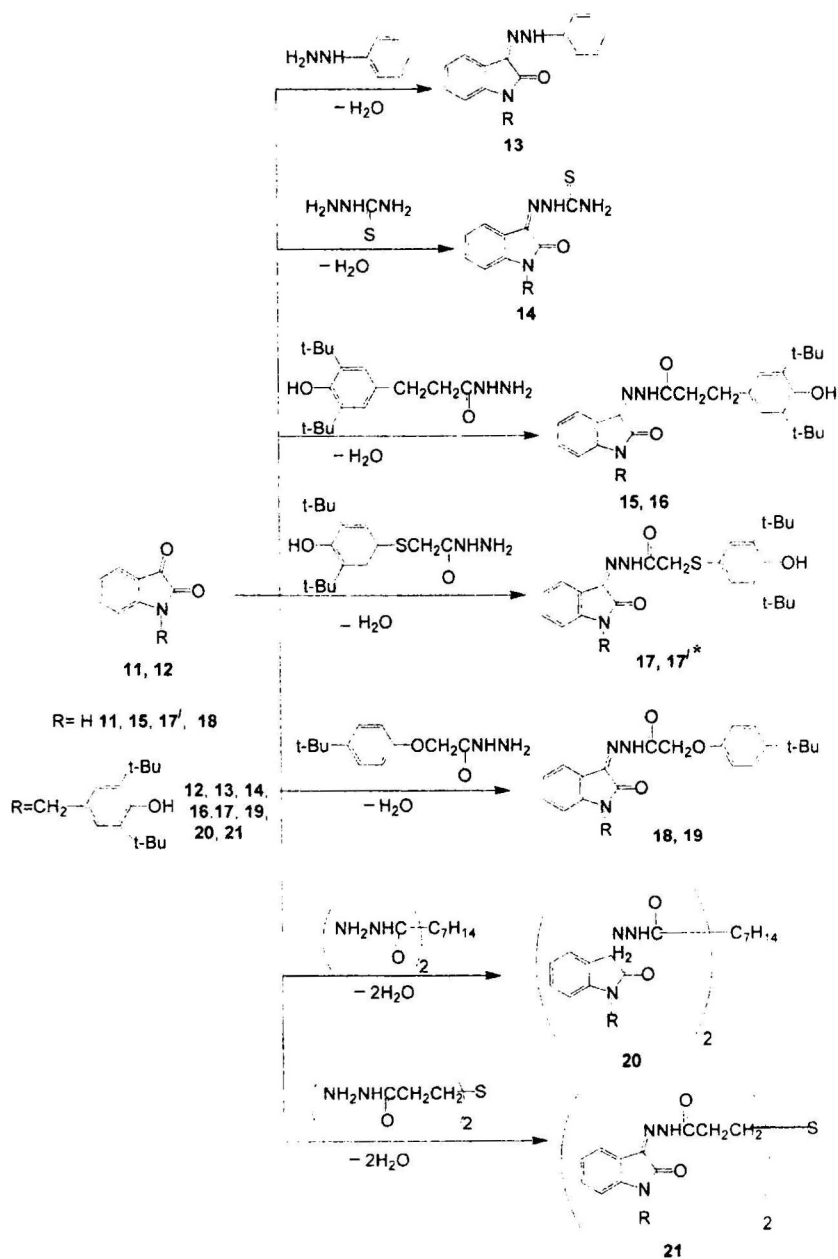


Схема 8

\* - соединение 17' описано в литературе.

## Металлокомплексы тиосемикарбазона бензилированного изатина

Известно, что хелатные металлокомплексы, часто обладают более высокой биологической активностью по сравнению с исходными лигандами.

Нами синтезированы металлокомплексы тиосемикарбазона бензилированного изатина **14** с  $\text{CuCl}_2$  и  $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Co}$ .

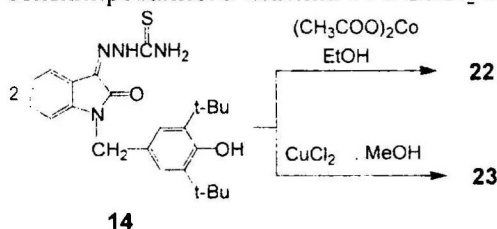
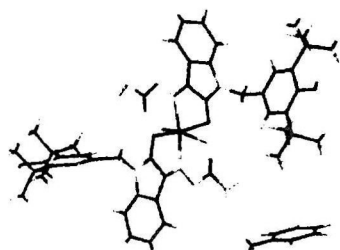


Схема 9

Комплексы **22** и **23** получены прямой реакцией между тиосемикарбазоном **14** и солями металлов в спиртах при кипячении (схема 9).

Строение комплексного соединения **22** было установлено методом РСА (рис. 3). Тиосемикарбазон **14** в комплексном соединении **22** ведет себя



как тридентатный O,N,S-лиганд с координацией через атом кислорода карбонильной группы, атом азота азометиновой группы и атом серы. Необходимо отметить, что образование комплекса протекает с монодепротонированием лиганда **14**.

Рис. 3. Геометрия молекулы соединения **22** в кристалле.

По данным элементного анализа комплекс **23** имеет состав:  $\text{CuL}_2\text{Cl}$ . С диамагнитным характером меди в составе комплекса **23** согласуется отсутствие сигналов в ЭПР и наличие удовлетворительного спектра ЯМР  $^1\text{H}$ . Сравнение ИК-спектров комплекса **23** и исходного тиосемикарбазона **14** показало сохранение всех NH и  $\text{NH}_2$  групп и следующие смещения сигналов полос поглощения:

**Таблица 1.** Частоты ( $\text{см}^{-1}$ ) характеристических колебаний в тиосемикарбазоне **14** и комплексе **23**

	$\nu(\text{OH})$	$\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$	$\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$	$\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{C}-\text{S})$
<b>14</b>	3624	3409	3264	3179	1688	1465	1148
<b>23</b>	3628	3329	3232	3151	1698	1466	1132

Отсутствие смещения полосы  $\nu(\text{C}=\text{N})$  свидетельствует о неучастии этой группы в комплексообразовании. Смещение полосы поглощения  $\nu(\text{C}=\text{O})$  в высокочастотную область может быть вызвано ослаблением ВВС  $\text{NH}\dots\text{O}=\text{}$  в комплексе **23**. Сравнение спектров ЯМР  $^1\text{H}$  лиганда **14** и его медного комплекса **23** подтверждает координационную связь  $\text{NH}_2$  группы с металлом. Вследствие возникающего при этом дезэкранирования  $\text{NH}_2$  протонов их сигналы смещены в область слабого поля на 0.2 м.д. Следует при этом отметить, что сигнал  $\text{NH}$  протона претерпевает аналогичное смещение лишь на 0.025 м.д. Приведенные данные указывают на образование молекулярного хелата, в котором атом одновалентной меди связан с атомами серы тиокарбонильных групп и атомами азота  $\text{NH}_2$  фрагмента.

***Антиокислительная и биологическая активность  
пространственно затрудненных фенольных производных индола***

Антиокислительная активность синтезированных производных исследовалась в хлор- (ХБК) и бромбутилкаучуках (ББК). Определялась тенденция к выделению галогенводорода при термоокислительной деструкции галоидированных бутилкаучуков (ГБК) (при температуре  $170^\circ\text{C}$ ) на основе метода «Конго красный» (ГОСТ 14014-91) (ИСО 182/1-90). Ингибирующий эффект, оказываемый изучаемыми соединениями, оценивали по величине индукционного периода (время до начала выделения хлористого водорода или бромистого водорода).

**Таблица 2.** Время до начала выделения галогенводорода ( $\tau$ , мин) при термоокислительной деструкции ГБК.

Соединение	ХБК	ББК	Соединение	ХБК	ББК
Без стабилизатора	79	43	<b>14</b>	164	62
Ирганокс-1010	120	56	<b>15a</b>	80	56
индол	89	56	<b>15b</b>	120	56
<b>7</b>	153	58	<b>16</b>	105	73
изатин	95	55	<b>17</b>	132	48
<b>12</b>	139	56	<b>17'</b>	127	48
<b>9</b>	113	51	<b>18</b>	82	43
<b>13</b>	167	70	<b>19</b>	163	55

Как видно из таблицы введение пространственно затрудненного фенольного фрагмента практически во всех случаях приводит к увеличению индукционного периода дегидрохлорирования. Индукционные периоды дегидрохлорирования образцов ХБК, стабилизированных соединениями **7**, **12-14**, **15б**, **17** и **19**, находятся на уровне и выше образца, содержащего промышленный стабилизатор Ирганокс-1010. Следует отметить, что соединение **15** было исследовано в виде двух индивидуальных изомеров *E*- и *Z*- относительно связи C=N. При этом была обнаружена значительная разница в стабилизирующей активности двух изомеров.

Процесс дегидробромирования ББК характеризуется гораздо меньшими индукционными периодами по сравнению с дегидрохлорированием ХБК вследствие меньшей прочности связи C-Br. В условиях дегидробромирования ББК пространственно затрудненные фенольные производные индола **7**, **12**, **13**, **14**, **16**, **19** оказывают стабилизирующее действие, сравнимое с таковым для промышленного стабилизатора Ирганокс-1010. Отличия в эффективности ингибирующего действия *Z*- и *E*-изомеров ацилгидразонов **15** не отмечаются.

В лаборатории Химико-биологических исследований Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова было исследовано антимикробное действие синтезированных производных индола, с использованием следующих культур микроорганизмов: *St. aureus* 209р, *B. cereus* 8035. В качестве эталона был взят широко используемый в медицине антибиотик – линкомицин. Антибактериальная активность указана в мг/мл.

**Таблица 3.** Антимикробное действие пространственно затрудненных фенольных производных индола и вещества-сравнения (активность указана в мг/мл).

	<b>9</b>	<b>14</b>	<b>23</b>	<b>15a</b>	<b>15б</b>	<b>16</b>	<b>13</b>	<b>18</b>	<b>21</b>	Линко- мицин
<i>St. aureus</i>	0.125	0.5	0.5	0.5	1	1	1	1	1	0.01
<i>B. cereus</i>	0.125	0.5	0.5	0.5	1	1	1	1	1	0.5

Бактериостатическая активность пространственно затрудненных фенольных производных индола проявляется в концентрациях 0.125-0.5 мг/мл (соединения **9**, **14**, **15a**, **23**). Для ацилгидразонов **15a** и **15б**, которые являются геометрическими изомерами *E*- и *Z*- при двойной связи C=N, антибактериальная активность различна: для *E*-изомера (соединение **15a**) она проявляется при концентрации 0.5 мг/мл, а для *Z*-

изомера (соединение 156) – 1 мг/мл. Необходимо также отметить, что бактериостатическая активность соединения 9 в отношении *B. cereus* 8035 выше, чем у вещества-сравнения – линкомицина.

В лаборатории Казанского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии ФГУМ была изучена бактериостатическая и фунгистатическая (антимикотическая) активность соединений 7, 12 и 14. Результаты испытаний представлены в таблице 4.

**Таблица 4.** Бактериостатическая и фунгистатическая активность соединений 7, 12 и 14

Соединение- Концентрация, мг/мл	Золотистый стафилококк					Протей					Синегнойная палочка					Грибы рода кандиды				
	Разбавление- порядок					Разбавление- порядок					Разбавление- порядок					Разбавление- порядок				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
7 - 1	-	±	±	±	±	-	-	-	-	-	±	±	±	±	±	+	+	+	+	+
12 - 0.1	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	±	±	±	±	±
14 - 1	+	+	±	-	-	-	+	+	-	-	±	±	±	-	-	+	+	+	±	±

Соединения 7, 12, 14 обладают антибактериальной активностью в отношении золотистого стафилококка, синегнойной палочки. Кроме того они проявили высокую противогрибковую активность в отношении грибов рода *Candida albicans*.

## ВЫВОДЫ

1. Впервые показана возможность реакции ацилирования 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилдиметиламина кетеном как с целью получения бензилирующих агентов - 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилацетата и 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилформата, так и в синтезе пространственно затрудненного фенольного стабилизатора – 2,4,6-трис(3',5'-ди-трет-бутил-4'-гидроксibenзил)мезитилена (Агидола-40).
2. Впервые синтезированы 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилные производные индола, изатина и триптофана. Установлено, что бензилирование индола 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилацетатом протекает лишь при ионизации последнего по механизму алкильного расщепления в простейших спиртах. Показано, что бензилирование триптофана протекает по первичной амногруппе в ходе кислотной диссоциации 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилацетата в диполярных апротонных растворителях (ДМФА, ДМСО). Бензилирование изатина протекает при различных способах активации 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилацетата: как в ходе его кислотной диссоциации под

действием оснований или диполярных апротонных растворителей, так и в результате ионизации по механизму алкильного расщепления в растворе муравьиной кислоты.

3. Впервые синтезированы азометины (фенилгидразон, тиосемикарбазон, ацилгидразоны) на основе изатина, содержащего 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзильные фрагменты. Синтезированы комплексы Cu(II) и Co(II) с тиосемикарбазоном бензилированного изатина.

4. Установлена высокая стабилизирующая активность пространственно затрудненных фенольных производных индола и изатина при термоокислительной деструкции галоидированных бутилкаучуков. Среди полученных соединений найдены вещества, обладающие антибактериальной и антифунгицидной активностью.

**Основное содержание диссертационной работы изложено в следующих публикациях:**

***Статьи:***

1. Тагашева Р.Г. Взаимодействие 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилдиметиламина с кетеном [Текст] / Р.Г. Тагашева, С.В. Бухаров, Ф.Р. Гариева, Г.Н. Нугуманова // Вестник Казан. технол. ун-та. - 2007. - № 1. - С. 35-39.

2. Нугуманова Г.Н. Синтез пространственно затрудненных фенольных соединений на основе индола и его производных [Текст] / Г.Н. Нугуманова, С.В. Бухаров, Р.Г. Тагашева, М.В. Курапова, В.В. Сякаев, Н.А. Мукменева, П.А. Гуревич, А.Р. Бурилов // ЖОрХ. - 2007. - Т. 43.- Вып. 12. - С. 1796-1801.

3. Нугуманова Г.Н. Стабилизация галобутилкаучуков пространственно затрудненными фенольными производными индола [Текст] / Г.Н. Нугуманова, Р.Г. Тагашева, Д.А. Фаткулина, С.В. Бухаров, Н.А. Мукменева, П.А. Гуревич // Вестник Казан. технол. ун-та. - 2009. - № 1. - С. 33-35.

4. Нугуманова Г.Н. Синтез и строение ацилгидразонов изатина с пространственно затрудненными фенольными фрагментами [Текст] / Г.Н. Нугуманова, Р.Г. Тагашева, С.В. Бухаров, Д.Б. Криволапов, И.А. Литвинов, В.В. Сякаев, Н.А. Мукменева, А.Р. Бурилов // Известия РАН. Серия химическая. - 2009. - № 9. - С. 1873-1877.

### **Тезисы докладов:**

1. Тагашева Р.Г. Синтез 2,4,6-трис(3',5'-ди-трет-бутил-4'-гидроксibenзил)мезитилена из 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилдиметиламина и мезитилена в присутствии кетена [Текст] / Р.Г. Тагашева, С.В. Бухаров, Ф.Р. Гариева, Э.З. Зарипова // Научная сессия КГТУ. - Сборник аннотаций сообщений. - Казань. КГТУ. - 2007. - С. 42.
2. Тагашева Р.Г. Синтез 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзиловых эфиров уксусной и муравьиной кислот в реакции 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилдиметиламина с кетеном [Текст] / Р.Г. Тагашева, С.В. Бухаров, Ф.Р. Гариева, Г.Н. Нугуманова // Тезисы докладов научной конференции «Современные проблемы химии и защиты окружающей среды». - Чебоксары. - 2007. - С. 64.
3. Тагашева Р.Г. Синтез и строение ацетилгидразонов изатина с пространственно-затрудненным фенольным фрагментом [Текст] / Р.Г. Тагашева, Г.Н. Нугуманова, С.В. Бухаров, Н.А. Мукменева // Тезисы докладов X Молодежной конференции по органической химии. - Уфа: изд-во «Реактив». - 2007. - С. 281.
4. Тагашева Р.Г. 3,5-Ди-трет-бутил-4-гидроксibenзиловые производные индола и изатина. Синтез, строение и свойства [Текст] / Р.Г. Тагашева, Г.Н. Нугуманова, С.В. Бухаров, Н.А. Мукменева, Д.А. Фаткулина // Научная сессия КГТУ. - Сборник аннотаций сообщений. - Казань. - КГТУ. - 2008. - С. 40.
5. Тагашева Р.Г. Фенольные антиоксиданты на основе производных индола [Текст] / Р.Г. Тагашева, Г.Н. Нугуманова, С.В. Бухаров, Н.А. Мукменева // Научно-технические химические технологии – 2008: Тезисы докладов XII Международной научно-технической конференции. - Волгоград. - ВолгГТУ. - 2008. - С.143.
6. Тагашева Р.Г. Пространственно затрудненные фенольные производные индола и изатина: синтез, строение, свойства [Текст] / Р.Г. Тагашева, Г.Н. Нугуманова, С.В. Бухаров, Н.А. Мукменева // Синтез, исследование свойств, модификация и переработка высокомолекулярных соединений – IV кирпичниковские чтения: тезисы докладов 12 международ. конф. молодых ученых, студентов и аспирантов. - Казань. - КГТУ. - 2008. - С.97.

*Отпечатано в ООО «Печатный двор».  
г. Казань, ул. Журналистов, 1/16, оф.207  
Тел: 272-74-59, 541-76-41, 541-76-51.  
Лицензия ПД №7-0215 от 01.11.2001 г.  
Выдана Поволжским межрегиональным  
территориальным управлением МПТР РФ.  
Подписано в печать 20.11.2009 г. Усл. п.л 1,1  
Заказ № К-6796. Тираж 100 экз. Формат 60х84 1/16.  
Бумага офсетная. Печать - ризография.*